Pasteurella multocida сероварианта А на 14-ый день – 90%, 21 и 45 день – по 100%; для Pasteurella multocida сероварианта В на 14-ый день – 80%, 21 и 45 день – по 100%.

Выводы:

1. Инактивированная вакцина против пастереллеза пушных зверей обладает высокой превентивной активностью.

2. Оптимальной дозой инактивированной вакцины против пастереллеза пушных зверей для иммунизации молодняка пушных зверей является 0,5 см^3 на животное.

УДК: 619: 615 : 33 : 636.4

А.Д. Игнатова, В.П. Шуклин, В.Е. Абрамов, Н.П. Бирюкова, С.М. Грибко
(ФГУ «ВГНКИ», Смоленский сельскохозяйственный институт)

ИЗУЧЕНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ДВУХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ГЕНТАМИЦИНА

Ключевые слова: биоэквивалентность, антибиотик, гентамицин, фармакокинетика.

Введение

Гентамицин относится ко второму поколению антибиотиков аминогликозидов. Препарат активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В ветеринарии используется в виде 4; 5 и 8% растворов.

В соответствии с «Правилами экспериментального изучения ветеринарных фармакологических препаратов» нами была изучена острая токсичность препарата на лабораторных животных и фармакокинетика предлагаемой для регистрации и зарегистрированной инъекционных лекарственных форм антибиотика гентамицина в опытах на телятах.

Материалы и методы

Острую токсичность и сравнительную биодоступность (фармакокинетику) 4% раствора гентамицина сульфата производства ООО «Бионит» изучали в сравнении с зарегистрированным в Российской Федерации препаратом 4% раствор гентамицина сульфат для инъекций производства фирмы ЗАО «Мосагроген» (Россия).

Острую токсичность гентамицина сульфата 4% раствора для инъекций производства ООО «Бионит» серия № 1 срок годности до 09.05 изучали на беспородных белых мышах обоего пола массой 19-21 г. Препарат вводили однократно внутривенно подогретым до 37-38^{0}С в дозах 45, 50, 60, 65, 70, 75 мг гентамицина сульфата на 1 кг массы тела. Для получения необходимых доз препарат перед введением разводили стерильной водой для инъекций. Острую токсичность 4% раствора гентамицина сульфата производства ЗАО «Мосагроген» серия № 080502, срок годности до 06.03 изучали по аналогичной методи-

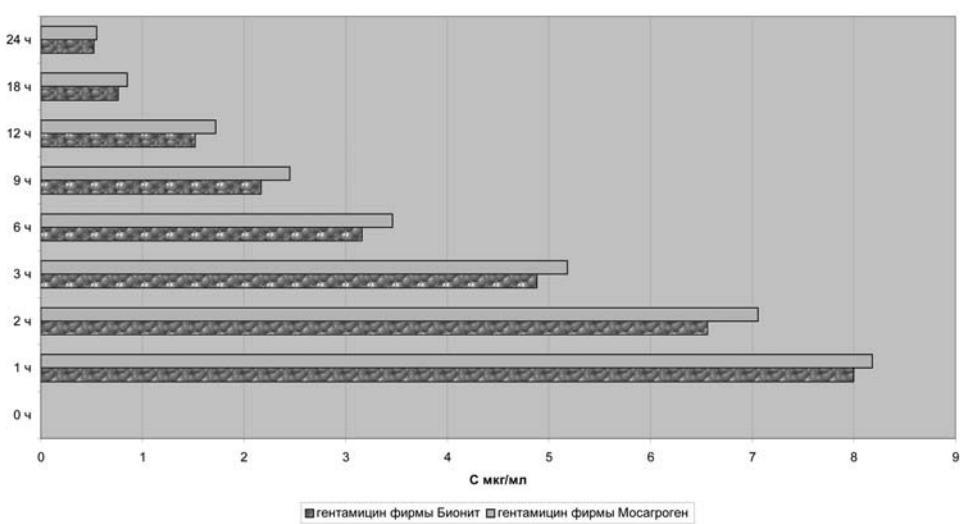


Рисунок 1. Фармакокинетика гентамицина в сыворотке крови

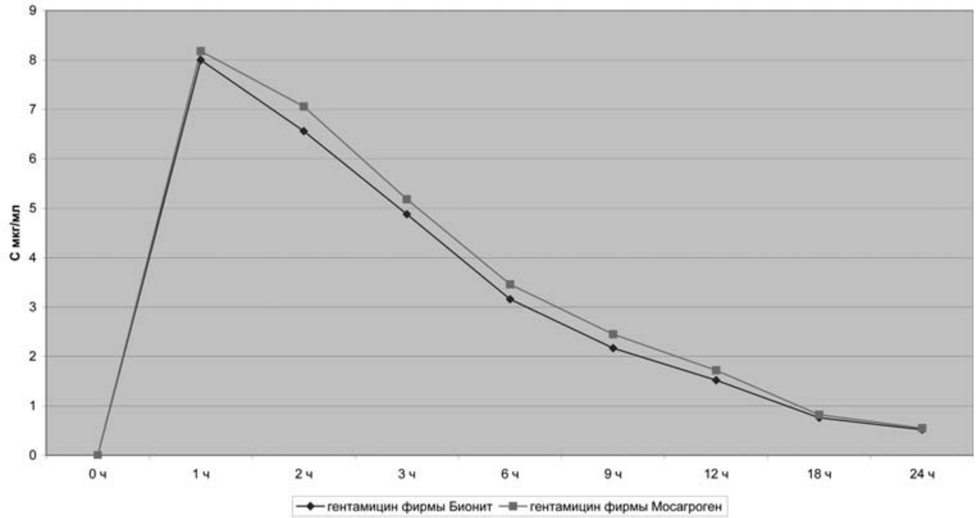


Рисунок 2. Концентрация гентамицина в сыворотке крови

ке. Срок наблюдения за подопытными животными – 7 суток. $ЛД_{50}$ и другие параметры острой токсичности рассчитывали по Литчфилду-Уилкоксону.

Опыты по изучению фармакокинетики препаратов гентамицина сульфат 4% раствор для инъекций производства ООО «Бионит» и препарата гентамицина сульфат 4% раствор для инъекций производства ЗАО «Мосагроген» проводили на 10 телятах массой 95 –115 кг, находившихся в одинаковых условиях содержания и кормления. Из животных сформировали две группы аналогов. Препараты вводили внутримышечно однократно в дозе 0,75 мл/10 кг массы (3 мг по активно действующему

Таблица 1

Острая токсичность 4% раствора гентамицина сульфата для инъекций, изготовленного ООО «Бионит»

Дозы, мг/кг	Наблюдаемый эффект	Наблюдаемый эффект,%	Ожидаемый эффект,%	Разность наблюдаемого и ожидаемого эффекта, %	Слагаемые для x^2
45	0/6	0,08	0,2	0,12	0,001
50	0/6	0,6	1,8	1,2	0,0085
60	1/6	16,7	5,2	11,5	0,264
65	2/6	33,3	33,3	-	-
70	4/6	66,0	66,6	-	-
75	6/6	91,4	68,0	23	0,25

Таблица 2

Острая токсичность 4% раствора гентамицина сульфата для инъекций, изготовленного ЗАО «Мосагроген»

Дозы, мг/кг	Наблюдаемый эффект	Наблюдаемый эффект,%	Ожидаемый эффект,%	Разность наблюдаемого и ожидаемого эффекта, %	Слагаемые для x^2
45	0/6	1,6	5,0	3,4	0,0026
50	1/6	16,7	16,7	-	-
60	2/6	33,3	51,0	17,7	0,0125
65	3/6	50,0	71,5	21,5	0,22
70	5/6	83,3	83,3	-	-
75	6/6	97,3	91,8	5,5	0,042

веществу). До введения препаратов, а затем через 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 часа после введения у животных брали кровь из яремной вены и проводили определение содержания гентамицина в сыворотке крови.

Содержание гентамицина в сыворотке крови проводили общепринятым микробиологическим методом диффузии в агар (В.Ф.Ковалев, И.Б.Волков, Б.В.Виолин с соавт. – 1988).

Для исключения влияния на результаты опыта неспецифических ингибиторов образцы сыворотки крови прогревали при 60^0С в течение 10 минут.

Использовали среду OXOID 327 с добавлением 40% глюкозы (2,5 мл/100 мл среды). В качестве тест - культуры использовали споры B. subtilis 6633, разведенные по 10 стандарту мутности (2 мл/100 мл среды).

Для построения стандартной кривой из основного стандартного раствора гентамицина с концентрацией 1000 мкг/мл готовили 5 разведений с концентрациями: 0,25; 0,3, 0,5; 0,75; 1,0 мкг/мл. Раствор, содержащий 0,5 мкг/мл, являлся контрольным. Все разведения готовили на фосфатном буфере с pH 7,8-8,0.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного изучения острой токсичности гентамицина сульфата 4% раствора для инъекций представлены в таблицах 1 и 2.

$ЛД_{16}$ = 59,0 мг/кг, $ЛД_{84}$ = 73,0 мг/кг, $ЛД_{50}$ = 68,0 (60,2÷76,8) мг/кг при р = 0,05

S = 1,12 (1,05÷1,20) при р = 0,05.

В результате исследования установлено, что $ЛД_{50}$ препарата гентамицина сульфат 4% раствор при внутривенном введении белым мышам составила 68 мг/кг.

$ЛД_{16}$ = 49,0 мг/кг, $ЛД_{84}$ = 71,0 мг/кг, $ЛД_{50}$ = 65,0 (58,3÷72,5) мг/кг при р = 0,05

S = 1,12 (1,06÷1,38) при р = 0,05

В результате исследования установлено, что $ЛД_{50}$ препарата гентамицина суль-

Таблица 3

Фармакокинетика 4% раствора гентамицина сульфата для инъекций, изготовленного ООО «Бионит»

Время после введения, час	Концентрация гентамицина (мкг/мл)					
	1	2	3	4	5	Среднее
До введения	0	0	0	0	0	0
1	8,0	6,6	11,0	7,2	7,2	8,0 ± 1,2
2	7,2	5,7	8,9	5,6	5,4	6,56 ± 1,19
3	5,1	5,3	5,4	4,4	4,2	4,88 ± 0,46
6	2,8	3,6	3,1	3,2	3,1	3,16 ± 0,19
9	2,1	1,85	1,89	2,75	2,25	2,17 ± 0,27
12	1,8	1,5	1,49	1,5	1,3	1,52 ± 0,11
18	0,95	0,79	0,91	0,65	0,52	0,76 ± 0,14
24	0,56	0,42	0,59	0,56	0,48	0,52 ± 0,07

Таблица 4

Фармакокинетика 4% раствора гентамицина сульфата для инъекций, изготовленного ЗАО «Мосагроген»

Время после введения, час.	Концентрация гентамицина (мкг/мл)					
	1	2	3	4	5	Среднее
До введения	0	0	0	0	0	0
1	8,1	6,2	11,3	7,6	7,7	8,18 ± 1,89
2	7,3	5,9	9,2	7,0	5,9	7,06 ± 1,35
3	5,2	5,5	5,7	4,8	4,7	5,18 ± 0,43
6	2,9	3,8	3,4	3,1	3,2	3,46 ± 0,34
9	2,2	2,05	2,1	3,15	2,76	2,45 ± 0,48
12	1,81	1,7	1,8	1,9	1,4	1,72 ± 0,19
18	1,05	0,99	1,2	0,6	0,42	0,85 ± 0,24
24	0,6	0,62	0,61	0,5	0,4	0,55 ± 0,09

фат 4% раствор при внутривенном введении белым мышам составила 65 мг/кг.

Результаты изучения фармакокинетики гентамицина в сыворотке крови телят после однократного применения сравниваемых препаратов представлены в таблицах 3 и 4.

В результате проведенных исследований установлено, что после внутримышечного введения всех лекарственных форм гентамицин быстро всасывался из места инъекции и обнаруживался в сыворотке крови в течение 24 часов.

Максимальные концентрации антибиотика в сыворотке крови регистрировали через 1 час после введения (11,0 – 11,3 мкг/мл).

Высокие концентрации (1,52-1,72 мкг/мл) поддерживались в течение 12 часов, затем в течение 12-18 часов концентрация препарата плавно снижалась до 0,85-0,76 мкг/мл.

В графическом виде результаты опытов представлены на рис.1 и 2.

Площади под фармакокинетическими кривыми двух препаратов, максимальные концентрации и углы наклона нисходящих участков кривых практически не отличаются друг от друга, что говорит о биоэквивалентности препаратов.

Выводы

При внутривенном введении белым мышам $ЛД_{50}$ препарата гентамицина сульфат 4% раствор производства ООО «Бионит» составила 68 мг/кг.

При внутривенном введении белым мышам $ЛД_{50}$ препарата гентамицина сульфат 4% раствор производства ЗАО «Мосагроген» составила 65 мг/кг.

После внутримышечного введения сравниваемых препаратов антибиотик гентамицин быстро всасывался. Максимальные концентрации обнаруживали уже через 1 час после инъекции.

После однократного внутримышечного введения 4% препаратов гентамицина в дозе 3 мг ДВ/кг массы тела животного антибиотик обнаруживали в сыворотке крови в течение 24 часов.

Два сравниваемых препарата биоэквивалентны.

Однократное внутримышечное введение гентамицина 4% раствора в дозе 0,75 мл/10 кг (3 мг по ДВ) массы тела обеспечивало поддержание терапевтических концентраций гентамицина в сыворотке крови не менее 18 часов.

Литература

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 1959.
2. Ковалев В.Ф., Волков И.Б., Виолин Б.В. и др. / Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии. Москва, Агропромиздат, 1988. с. 3.
3. Малета Ю.С., Тарасов В.В. /Математические методы статистического анализа в биологии и медицине Издательство Московского университета, 1982.-с.177.
4. Сборник нормативных документов Департамента ветеринарии РФ по вопросам экспертизы, испытания и регистрации ветеринарных препаратов в Российской Федерации Москва.-1995.
5. XI Государственная Фармакопея.

УДК: 619:616.718.5/6-001.5-089.84

Н.А. Кононович, Н.В. Петровская

(ФГУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова Росмедтехнологий», г. Курган, Россия)

ТЕХНОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ СПИЦЕВЫХ ФИКСАТОРОВ ПРИ ЧРЕСКОСТНОМ ОСТЕОСИНТЕЗЕ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ МЕЛКИХ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ

Ключевые слова: технология, спицевые фиксаторы, чрескостный остеосинтез, голени, мелкие домашние животные.

Введение

Главной целью любого метода лечения переломов костей, в том числе голени, является достижение анатомически точной репозиции отломков, их стабильной фиксации при минимальной травматизации остеогенных и окружающих мягких тканей, а также питающих кость сосудов. Это служит залогом получения полного сращения в более короткие сроки с сохранением